

·论 文·

# 手性对氯苄基四氢小檗碱的合成

张 灿, 林 云, 华维一\*

(中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

**【摘 要】** 目的: 合成和分离对氯苄基四氢小檗碱的四个异构体, 寻找优良的抗心律失常活性新药。方法: 以小檗碱为原料进行还原制备四氢小檗碱, 并用(-)/(+)二对甲苯甲酰酒石酸对其拆分得到(-)S、(+ )R 四氢小檗碱, 然后每一单一异构体再进行季铵化, 分别得到两个非对映异构体, 最后进行柱层析分离制得对氯苄基四氢小檗碱(CPU-86017)的四个光学异构体。结果和结论: 四个光学异构体经 IR、<sup>1</sup>HNM R、<sup>13</sup>CNM R、MS、元素分析及在参考有关文献的基础上确证了其结构和构型。

**【关键词】** 小檗碱; CPU-86017; 季铵化; 拆分; 手性

**【中图分类号】** TQ460.31 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-5048(2004)05-0393-04

手性药物的研究一直是国内外新药研究与开发的热点, 手性药物对心血管具有明显的立体选择性<sup>[1]</sup>, 因而目前手性药物的研究趋势是将单一异构体分离, 再深入地分别研究其药效和药动学特点。

对氯苄基四氢小檗碱(CPU-86017)为具有中国、美国等多国专利的消旋四氢小檗碱季铵盐, 是中国药科大学研制的一类抗心律失常新药<sup>[2,3]</sup>, 药理研究表明 CPU-86017 对离子通道有明显阻断作用, 对钙及钾通道的阻断作用较强, 并能在基因水平上调控离子通道。在多种心律失常的动物模型中有良好的抗心律失常作用, 已完成临床前工作, 有望成为新一代具有我国自主知识产权的复合型抗心律失常药。但是 CPU-86017 存在静脉注射给药引起高血压和静脉注射给药的毒性大, 溶解度较小, 生物利用度低的缺点, 在以后的临床应用中存在潜在的限制性。

CPU-86017 存在着两个手性中心, 具有四个对映体。为了探索手性对药效、药动力学的影响, 优化心血管作用活性, 把阻断钙及钾离子通道的作用与 α 受体的阻断作用分开, 提高药理作用的选择性, 增大溶解度, 提高生物利用度, 改善及扩大临床治疗的适应性。本文从其前体四氢小檗碱通过化学拆分的方法, 先得到(-)S、(+ )R 四氢小檗碱, 然后每一单一异构体再进行季铵化, 分别得到两个非对映异构体, 最后进行分离制得其四个光学异构体。

## 1 合成方法

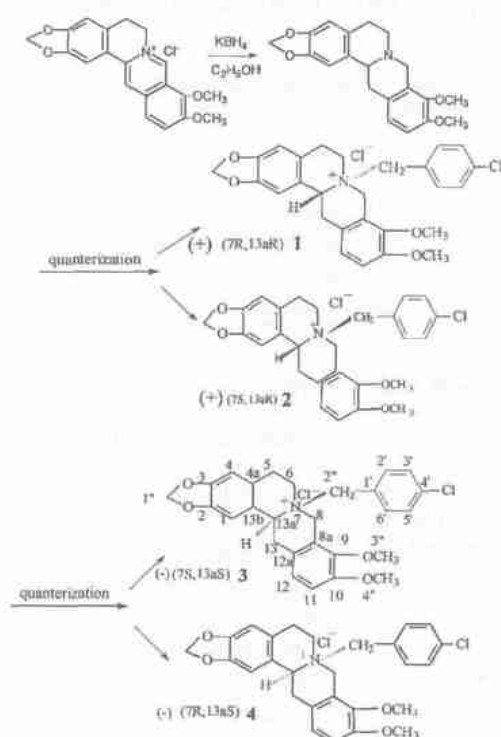


Fig 1 Synthetic route of chiral 4-chlorobenzyl tetrahydroberberine

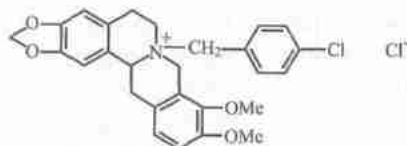


Fig 2 Chemical structure of CPU-86017

\*【收稿日期】 2004-03-03 【\*通讯作者】 Tel: 025-83271414

【基金项目】 江苏省自然科学基金资助项目(No. BK2002120)

以中草药有效成分小檗碱为原料,用四氢硼钾还原制备四氢小檗碱,并用(−)/(+)二对甲苯甲酰酒石酸对其拆分得到(−)S、(+)R 四氢小檗碱,然后每一单一异构体再用对氯氯苄进行季铵化,分别得到两个非对映异构体,最后进行柱层析分离制得对氯苄基四氢小檗碱的四个光学异构体,分别为(7*R*, 13*aR*), (7*S*, 13*aR*), (7*S*, 13*aS*)和(7*R*, 13*aS*)-对氯苄基四氢小檗碱,文中分别简写为 **1**, **2**, **3**, **4**。

2 实验部分

2.1 试剂及仪器

小檗碱为四川新繁制药厂提供,其它试剂均为分析纯或化学纯。  
Nicolet Impact410 型红外光谱仪(Nicolet 公司,美国),KBr 压片;AV-300 核磁共振仪(Bruker 公司,美国);Agilent 1100 LC/MS 质谱仪(Agilent 公司,美

国);EL III 元素分析仪(Vario 公司,德国);PE-241MC 旋光分光光度计。

2.2 实验

四氢小檗碱的制备参见文献[2];拆分剂的制备参见文献[4];四氢小檗碱(THB)的拆分参见文献[5]。

2.2.1 目的物的制备 在 25 ml 的三颈瓶中加入 2.0 g( $5.93\times 10^{-3}$  mol)(+)-13*aR* THB, 1.3 g( $8.07\times 10^{-3}$  mol)对氯氯苄, 4 ml 无水乙腈,回流 6 h,得到红棕色粘稠状液体,柱层析(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 梯度洗脱),收集 *R<sub>f</sub>*=0.57 的组分,得浅黄色固体粉末 **1**,收集 *R<sub>f</sub>*=0.59 的组分,得浅黄色固体粉末 **2**。

由(−)-13*aS* THB 同法制得 **3** 和 **4**。

化合物 **1**、**2**、**3**、**4** 熔点、旋光度、元素分析见表 1;IR、<sup>1</sup>HNMR、<sup>13</sup>CNMR 和质谱数据见表 2。

Tab 1. Physical constants and elemental analysis of compounds **1**~**4**

| Compd | Formula                                                                         | mp( °C) | [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup><br>(c=0.2 CHCl <sub>3</sub> ) | Elemental analysis(C, H, N) |                   |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|
|       |                                                                                 |         |                                                              | Calc.                       | Found             |
| 1     | C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sup>+</sup> Cl <sup>−</sup> | 147~149 | +80.70                                                       | 64.80, 5.40, 2.80;          | 64.72, 5.43, 2.35 |
| 2     | C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sup>+</sup> Cl <sup>−</sup> | 140~142 | +57.24                                                       | 64.80, 5.40, 2.80;          | 64.47, 5.36, 2.35 |
| 3     | C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sup>+</sup> Cl <sup>−</sup> | 145~146 | −79.46                                                       | 64.80, 5.40, 2.80;          | 64.47, 5.33, 2.43 |
| 4     | C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sup>+</sup> Cl <sup>−</sup> | 138~139 | −52.04                                                       | 64.80, 5.40, 2.80;          | 64.97, 5.22, 2.42 |

Tab 2. Data of IR, <sup>1</sup>HNMR and MS of compounds **1**~**4**

| Compd | IR(KBr)/cm <sup>−1</sup>                              | <sup>1</sup> HNMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <sup>13</sup> CNMR(75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ESI(+) 70 V <i>m/z</i>             |
|-------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 1     | 3600 ~ 3200, 1608, 1596, 1499, 1282, 1235, 1092, 1032 | 7.42(2H, d, ArH <sub>3',5'</sub> ), 7.10(3H, d, ArH <sub>2',6',12</sub> ), 7.00(1H, d, ArH <sub>11</sub> ), 6.81(1H, s, ArH <sub>1</sub> ), 6.74(1H, s, ArH <sub>4</sub> ), 6.28(1H, d-d, H <sub>13a</sub> ), 6.01(2H, s, -OCH <sub>2</sub> O-), 5.85(1H, d, H <sub>8</sub> ), 5.09(1H, m, H <sub>6</sub> ), 4.55(1H, d, H <sub>8</sub> ), 4.00(2H, s, -CH <sub>2</sub> Ar), 3.96(1H, m, H <sub>13</sub> ), 3.91(3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 3.86(3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 3.38(3H, m, H <sub>5,6</sub> ), 3.17(1H, m, H <sub>13</sub> ) | 151.8(m, C <sub>10</sub> ), 148.6(m, C <sub>2</sub> ), 148.1(m, C <sub>3</sub> ), 145.5(m, C <sub>9</sub> ), 137.7(m, C <sub>4'</sub> ), 133.6(d, C <sub>2</sub> , C <sub>6</sub> ), 130.1(d, C <sub>3</sub> , C <sub>5'</sub> ), 124.7(m, C <sub>1'</sub> ), 124.4(m, C <sub>4a</sub> ), 123.6(m, C <sub>12</sub> ), 123.0(m, C <sub>13b</sub> ), 122.1(m, C <sub>12a</sub> ), 121.0(m, C <sub>8a</sub> ), 113.8(m, C <sub>11</sub> ), 108.7(m, C <sub>4</sub> ), 105.9(m, C <sub>1</sub> ), 101.9(m, C <sub>1''</sub> ), 66.4(m, C <sub>13a</sub> ), 51.0(m, C <sub>2''</sub> ), 61.6(m, C <sub>3''</sub> ), 55.6(m, C <sub>4'</sub> ), 56.5(m, C <sub>8</sub> ), 56.2(m, C <sub>6</sub> ), 29.3(m, C <sub>13</sub> ), 24.6(m, C <sub>5</sub> ) | 464. [M] <sup>+</sup><br>base peak |
| 2     | 3600 ~ 3200, 1608, 1596, 1499, 1282, 1235, 1092, 1032 | 7.58(2H, d, ArH <sub>2',6'</sub> ), 7.40(2H, d, ArH <sub>3',5'</sub> ), 6.85(2H, AB, ArH <sub>11,12</sub> ), 6.73(2H, s, ArH <sub>1,4</sub> ), 6.00(2H, d, -OCH <sub>2</sub> O-), 5.49(1H, d, -CH <sub>2</sub> Ar), 5.19(1H, m, H <sub>13a</sub> ), 5.02(1H, d, -CH <sub>2</sub> Ar), 4.94~4.79(1H, ABH <sub>8</sub> ), 4.44(1H, m, H <sub>6</sub> ), 3.88(3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 3.81(3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 3.51(3H, m, H <sub>5,6,13</sub> ), 3.15(2H, m, H <sub>5,13</sub> )                                                  | 151.6(m, C <sub>10</sub> ), 148.9(m, C <sub>2</sub> ), 147.7(m, C <sub>3</sub> ), 146.1(m, C <sub>9</sub> ), 137.4(m, C <sub>4'</sub> ), 135.0(d, C <sub>2</sub> , C <sub>6</sub> ), 129.7(d, C <sub>3</sub> , C <sub>5'</sub> ), 125.8(m, C <sub>1'</sub> ), 124.9(m, C <sub>4a</sub> ), 123.5(m, C <sub>12</sub> ), 122.4(m, C <sub>13b</sub> ), 120.8(m, C <sub>12a</sub> ), 119.9(m, C <sub>8a</sub> ), 113.8(m, C <sub>11</sub> ), 109.3(m, C <sub>4</sub> ), 106.9(m, C <sub>1</sub> ), 101.9(m, C <sub>1''</sub> ), 63.4(m, C <sub>13a</sub> ), 62.0(m, C <sub>2''</sub> ), 61.3(m, C <sub>3''</sub> ), 56.2(m, C <sub>4'</sub> ), 53.9(m, C <sub>8</sub> ), 50.1(m, C <sub>6</sub> ), 33.4(m, C <sub>13</sub> ), 24.0(m, C <sub>5</sub> ) | 464. [M] <sup>+</sup><br>base peak |

(Continued)

| Compd. | IR(KBr)/ $\text{cm}^{-1}$                             | $^1\text{H}$ NMR(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | $^{13}\text{C}$ NMR(75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) | ESI(+) $70\text{ V } m/z$         |
|--------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|
| 3      | 3600 ~ 3200, 1608, 1596, 1499, 1282, 1235, 1092, 1032 | 7.40 (2H, d, $\text{ArH}_{3',5'}$ ), 7.08 (3H, m, $\text{ArH}_{2',6',12}$ ), 6.99 (1H, d, $\text{ArH}_{11}$ ), 6.79 (1H, s, $\text{ArH}_1$ ), 6.73 (1H, s, $\text{ArH}_4$ ), 6.25 (1H, d-d $\text{H}_{13a}$ ), 65.98 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 5.82 (1H, d, $\text{H}_8$ ), 5.03 (1H, m, $\text{H}_6$ ), 4.53 (1H, d, $\text{H}_8$ ), 4.04 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 3.95 (1H, m, $\text{H}_{13}$ ), 3.89 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ ), 3.84 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ ), 3.39 (3H, m, $\text{H}_{5,6}$ ), 3.19 (1H, m, $\text{H}_{13}$ ) |                                               | 464. $[\text{M}]^+$<br>base peak  |
| 4      | 3600 ~ 3200, 1608, 1596, 1499, 1282, 1235, 1092, 1032 | 7.56 (2H, d, $\text{ArH}_{2',6'}$ ), 7.36 (2H, d, $\text{ArH}_{3',5'}$ ), 6.82 (2H, m, $\text{ArH}_{11,12}$ ), 6.70 (2H, s, $\text{ArH}_{1,4}$ ), 5.95 (2H, d, $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 5.38 (1H, d, $-\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 5.11 (1H, m, $\text{H}_{13a}$ ), 4.98 (1H, d, $-\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 4.86 (1H, d, $\text{H}_8$ ), 4.75 (1H, d, $\text{H}_8$ ), 4.32 (1H, m, $\text{H}_6$ ), 3.84 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ ), 3.78 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ ), 3.50 (3H, m, $\text{H}_{5,6,13}$ ), 3.12 (2H, m, $\text{H}_{5,13}$ )                 |                                               | 464. $2[\text{M}]^+$<br>base peak |

3 结果与讨论

从表 1 可看出: 产物 1 和 2 的质谱、元素分析完全相同, 旋光值不同, 但均为左旋。从表 2 中可以看出两者的  $\text{H}_{2',6'}$ ,  $\text{H}_{2''}$ ,  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_{13a}$ ,  $\text{H}_{13}$  的化学位移相差较大, 这是由于该结构中 B、C 环联结方式(顺式或反式)的不同而引起的。文献<sup>[9]</sup>报道, 当(±)-7-*N*-甲基四氢小檗碱季铵盐中的  $\text{N}-\text{CH}_3$  与  $\text{H}_{13a}$  分别处于母体稠环的两侧时,  $\text{N}-\text{CH}_3$  中氢的位移(3.06)低于处于同侧时氢的位移(3.40)。而化合物 1 中  $\text{H}_{2''}$  ( $\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$  中  $\text{CH}_2$ ) 的位移(4.03)低于 4 中  $\text{CH}_2$  的位移(5.44, 5.03), 因此初步推出化合物 1 中的  $\text{H}_{13a}$  与对氯苄基分别处于母体稠环的两侧, 1 由(+)13aR THB 制备(右旋四氢小檗碱的构型文献<sup>[7]</sup>已有报道为 R 构型), 则 1 中  $\text{C}_{13a}$  的构型为 R, 经对比推导出 1 中 7N 的构型为 R, 因此得出 1 的构型为 7R, 13aR, 同理推导出 2 的构型为 7S, 13aR。

从表 1 中还可以看出  $\text{C}_{13a}$ ,  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_{13}$ ,  $\text{C}_{2''}$  的化学位移相差较大,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_{2''}$  的差别更为显著, 这一差别也是由于 B、C 环联结方式的不同而引起的。文献报道<sup>[7]</sup> (±)-7-*N*-甲基四氢小檗碱季铵盐中, 当 B、C 环反式耦合时, 即  $\text{N}-\text{CH}_3$  与  $\text{H}_{13a}$  分别处于母环的两侧,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_8$  的位移分别高于处于同侧时的位移, 且  $\text{C}_6$  与  $\text{C}_8$  位移之差较小, 同时  $\text{N}-\text{CH}_3$  中 C 的位移远低于位于同侧时 C 的位移。1 与 2 的碳谱的差别与文献报道一致, 从而推出 1 是 B、C 环反式稠

和的结构, 而 2 是 B、C 环顺式稠和的结构, 碳谱再次确证了 1 与 2 中手性 C、手性 N 的构型。

化合物 1 与 3 的谱图完全一样, 只在旋光上存在差别: 符号相反, 数值相差不大, 因而得出 1 与 3 为一对对映体。同样 2 与 4 也为一对对映体。

与 CPU-86017 的谱图相比较, 化合物 1、3 的谱图与其大体类似, 毛细管电泳的对照结果证明了 CPU86017 是由 1 与 3 组成的外消旋体, 且 CPU-86017 的单晶 X 衍射证明 CPU-86017 中  $\text{H}_{13a}$  与对氯苄基分别处于母体稠环的两侧, 再一次确证了 1 与 3 的构型。

【参考文献】

[ 1 ] Humphrey SJ, Smith MP, Hsu CY, *et al.* Cardiovascular effects of the R- and S-enantiomers of ibutilide in conscious beagle dogs[ J ] . *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2001, 23(8): 449-458.

[ 2 ] Peng SX, Dai DZ, Huang ZY, *et al.* Tetrahydropyprotoberberine quaternary ammonium copounds and their synthetical method[ P ] . *CN Pat*: 91107511. 9, 1991, 10, 7.

[ 3 ] Peng SX, Dai DZ, Huang ZY, *et al.* Tetrahydropyprotoberberine quaternary ammonium copounds useful in treating arrhythmia[ P ] . *US Pat*: 5, 470, 852, 1994, 11, 2.

[ 4 ] Hanys S, Sakie N, Toshihiro F, *et al.* Process for producing *O*, *O'*-diacetyltartaric anhydride and process for producing *O*, *O'*-diacetyltartaric acid[ P ] . *EP* 93309557. 2, 1993, 11, 30.

[ 5 ] 林 云(Lin Y), 张 灿(Zhang C), 华维一(Hua WY). 四氢小檗碱的拆分[ J ] . 中国药科大学学报(*J China Pharm Univ*), 2002, 33(6): 470-472.

[ 6 ] Narao T, Miyoko K, Momoyo O. Helvetic. Biosynthesis of benzo[ C ]

phenanthridine alkaloids sanguinarine, chelirubine and macarpine  
[ J ]. *Chimia Acta*, 1983, 2(66): 473-484.

[ 7 ] Narao T, Kinuko I, Miyoko K, *et al.* Studies on the alkaloids of pa-

paveraceous plants XXIX. Conformational Analysis of tetrahydropro-  
toberberines by carbon-13 magnetic resonance spectroscopy[ J ]. *Chem  
Pharm Bull*, 1977, 25(6): 1426-1435.

## Synthesis of Chiral Compounds of 4-Chlorobenzyl Tetrahydroberberine Chloride

ZHANG Can, LIN Yun, HUA Wei-Yi

(Center of Drug Discovery, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**【ABSTRACT】** AIM: To prepare and separate four chiral compounds of 4-chlorobenzyl tetrahydroberberine chloride (CPU-86017), from which to look for novel potent compounds with antiarrhythmic activity. **METHOD:** Tetrahydroberberine was synthesized by using berberine as raw material, then resolved with (–)/(+) di-*o*, *o*-, *p*-toluyl-tartronic acid. Quaternary ammonium reaction of (–)*S* and (+)*R* tetrahydroberberine was conducted by 4-chlorobenzylchloride and four chiral compounds of 4-chlorobenzyl tetrahydroberberine chloride were obtained and separated. **RESULT AND CONCLUSION:** By means of IR, <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR, MS, elemental analysis and on the basis of the reference, the chemical structures and configurations of four chiral compounds were identified.

**【KEY WORDS】** Berberine; CPU-86017; Quaternary ammonium; Resolution; Chiral

**【Foundation Item】** This study was supported by Jiangsu Natural Science Foundation(No. BK2002120)

### · 征订启事 ·

#### 《中国药学文摘》、中国药学文摘数据库网络版、光盘(2005 年)

中国药学文献数据网络系统即《中国药学文摘》刊物、数据库网络版、数据库光盘是国家科技部重点扶植、国家食品药品监督管理局主管的我国药学文献大型检索和查询系统。该系统于 1981 年创建,主要收载国内外公开发行的 700 余种医药学及相关学科期刊中的药学文献,以文摘、简介、题录等形式进行报道。

该系统内容涵盖药学各个领域,共设药理学理论与发展动态、生药学和中药材、药物化学、药物生产技术、药剂学和制剂技术、药理学和毒理学、生物药剂学、等栏目。该系统拥有近 32 万多条数据,本数据库每年以 3 万多条数据递增,且内容丰富,查询方便,可为医药生产、科研、教学、流通、医院药房、药店、情报和管理机构服务。该系统采用全新的系统结构和快速检索的新标引法,实现了对大容量、大范围全文本信息资料的零等待智能快速查询。根据实际工作需要,实现了库、刊、网为一体的服务系统,大大提高了查全率和查准率,即可全文检索,又可从文献类型、主题词、关键词等 12 个入口检索、查询。读者可分别从网络、光盘、文本三种途径查到所需要的文献。该系统曾获国家科技进步三等奖,文本版即国内外公开发行的杂志《中国药学文摘》曾多次获得有关部委的奖励。《中国药学文摘》为月刊,内容同中国药学文摘数据库,16 开本,每期 260 页左右,每期约 65 万字,全年 476 元。

订阅者可直接与国家食品药品监督管理局信息中心《中国药学文摘》编辑部联系 邮编:100810

开户名称:国家食品药品监督管理局信息中心

发行部:北京市西城区北礼士路甲 38 号

开户行:建设银行北京展览路支行

账 号:6510003042610002517